

КЛАССИЧЕСКИЙ ТИП СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО У 56-ЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА

АДАСКЕВИЧ В.П., МОРОЗОВА О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 107-113.

CLASSICAL TYPE OF EHLERS-DANLOS SYNDROME IN A 56-YEAR-OLD PATIENT

ADASKEVICH U.P., MAROZAVA A.U.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):107-113.

Резюме.

Синдром Элерса-Данло объединяет клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний соединительной ткани и характеризуется гипермобильностью суставов, повышенной эластичностью кожи и ранимостью тканей.

Представлена новая международная классификация синдрома Элерса-Данло с подробным указанием 13 типов заболевания, приведены главные и дополнительные критерии для установления диагноза.

Описан случай редкого наследственного заболевания соединительной ткани – синдрома Элерса-Данло классического типа у 56-летнего пациента мужского пола. Осмотр кожных покровов выявил наличие мягкой, «тестоподобной» на ощупь кожи, легко собираемой в складку и растягивающейся. В области лица (лоб, щеки), верхних и нижних конечностей – обилие широких атрофических рубцов, кожа в этих отделах истончена и имеет вид «папиросной бумаги». В области проксимального межфалангового сустава второго пальца левой кисти и обоих коленных суставов – длительно персистирующие гематомы и незначительный отек, при пальпации безболезненные.

Синдром Элерса-Данло – редкое наследственное заболевание, проявления которого могут затрагивать несколько органов и систем. От внимательного обследования пациента и своевременной постановки правильного диагноза в этом случае будет зависеть качество жизни и трудоспособность пациента.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данло, классификация, диагностические критерии.

Abstract.

The Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is the name given to a clinically and genetically heterogeneous group of heritable connective tissue disorders characterized by joint hypermobility, skin hyperelasticity, and tissue fragility.

A new international classification of EDS is presented herein with a detailed description of 13 syndrome types and major and minor criteria suggested for the disease diagnosis.

A rare case of a heritable connective tissue disorder – a classical EDS type is described in a 56-year-old male patient. The examination of the patient's integument revealed a soft, doughy, highly stretchy character of the skin which could be easily folded. Abundant wide atrophic scars were observed on the face (forehead and cheeks), the upper and lower extremities. The skin in these areas was extremely thin and had a «cigarette paper» appearance. Persisting hematomas and insignificant edema, indolent on palpation, were seen in the area of proximal interphalangeal joint on the left hand second finger as well as in that of both knee joints.

The Ehlers-Danlos syndrome is a rare hereditary disease the manifestations of which can involve several organs and systems of the body. The patient's quality of life and working ability in this case will greatly depend on a careful medical examination and timely and correct diagnosis.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, classification, diagnostic criteria.

Под термином «синдром Элерса-Данло» (син. синдром Черногубова-Элерса-Данло, несовершенный десмогенез Русакова, Cutis hyperelastica) объединяют клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний соединительной ткани, вызванных дефектами функций различных типов коллагена, коллаген-ассоциированных протеинов и энзимов, задействованных в преобразовании коллагена [1], которые характеризуются гипермобильностью суставов, повышенной эластичностью кожи и ранимостью тканей.

Первое частичное описание данного заболевания датируется 1657 г. (голландский хирург Job Janzoon van Meek'ren). Более подробное описание синдрома дал русский врач А.Н. Черногубов в 1891 году, когда на первом заседании Московского общества дерматологов и венерологов он представил двух пациентов с необычной хрупкостью и эластичностью кожи, повышенной подвижностью суставов и моллюсковидными подкожными псевдоопухолями в области коленных и локтевых суставов и предположил связь заболевания с недостаточностью соединительной ткани. Однако за границей был опубликован только реферат его работы. Синдром был назван в честь дерматологов Edvard Ehlers (Дания) и

Henri-Alexandre Danlos (Франция) которые, независимо друг от друга, описали его в 1901 и 1908 гг. соответственно [2].

Цель работы – описание случая редкого наследственного заболевания соединительной ткани – синдрома Элерса-Данло.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился пациент Г., 56 лет, с жалобами на множественные рубцы на коже лица и конечностей, легко возникающие и длительно персистирующие гематомы, быструю утомляемость. Вышеуказанные жалобы беспокоят пациента на протяжении многих лет и значительно снижают качество жизни и трудоспособность. Со слов пациента, даже незначительные травмы приводят к нарушению кожных покровов с дальнейшим образованием широких и глубоких рубцов, при легких ушибах в быту и на работе возникают синяки, сохраняющиеся до нескольких недель или месяцев. Пациент отрицает наличие подобных симптомов у близких родственников. Сопутствующие заболевания: ИБС, инфаркт миокарда в 2011 и 2014 гг. (баллонная ангиопластика и стентирование в 2014 г.), атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий,



Рисунок 1 – Гиперэластичность кожи области плеча (А) и предплечья (Б) у пациента с классическим типом синдрома Элерса-Данло.

АГ II риск IV, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, варикозное расширение вен нижних конечностей, поверхностный гастродуоденит, катаральный проктосигмоидит, спленомегалия. На момент обращения состояние пациента удовлетворительное. Осмотр кожных покровов выявил наличие у пациента мягкой, «тестоподобной» на ощупь кожи, легко собираемой в складку и растягивающейся (рис. 1). В области лица (лоб, щёки), верхних и нижних конечностей – обилие широких атрофических рубцов (рис. 2), кожа в этих отделах истончена и имеет вид «папиросной бумаги». В области проксимального межфалангового сустава второго пальца левой кисти и обоих коленных суставов – длительно персистирующие гематомы (рис. 3А и 3Б) и незначительный отек, при пальпации безболезненные. При осмотре полости рта была выявлена гипоплазия уздечки языка (рис. 3В). Гипермобильности суставов выявлено не было.

На основании жалоб пациента, анамнеза заболевания и результатов осмотра - присутствие одного главного (повышенная растяжимость кожи и широкие атрофические рубцы) и трех дополнительных (склонность к появлению гематом, мягкая, тестоватая кожа, повышенная хрупкость кожи) критериев - был установлен клинический

диагноз: Синдром Элерса-Данло, классический тип.

Результаты и обсуждение

Описан и задокументирован случай синдрома Элерса-Данло у 56-летнего пациента мужского пола в практике врача-дерматовенеролога.

С конца 1960-х гг. предпринимались многочисленные попытки классифицировать разнообразные клинические проявления синдрома Элерса-Данло (СЭД), связанные с генетической гетерогенностью заболевания. Наиболее значимыми из них считаются: «Берлинская нозология», принятая в 1986 г. во время 7-го международного конгресса, посвященного генетике человека в Берлине (выделено 9 типов СЭД), и «Виллефраншские диагностические критерии», принятые в 1997 г. при содействии Ehlers-Danlos Support Group (UK) и Ehlers-Danlos National Foundation (USA) в Виллефранш-сюр-Мер (выделено 6 основных типов СЭД, предложено использовать систему больших и малых диагностических критериев при постановке клинического диагноза СЭД). До недавнего времени «Виллефраншские диагностические критерии» являлись стандартом и широко использовались как в практиче-



Рисунок 2 – Широкие атрофические рубцы области лица (А) и разгибательной поверхности левой нижней конечности (Б), тот же пациент.



Рисунок 3 – Персистирующие гематомы области проксимального межфалангового сустава второго пальца левой кисти (А) и левого коленного сустава (Б); гипоплазия уздечки языка (В), тот же пациент.

ской медицине, так и в научных исследованиях, посвященных СЭД, однако с момента их публикации стал известен целый спектр новых подтипов СЭД. Дальнейшим развитием молекулярной биологии и медицинской генетики (в т.ч. секвенирования нового поколения) была продиктована необходимость пересмотра существующей классификации [3].

На Первом международном совещании, посвященном СЭД (Гент, 2012 г.), был учрежден Международный консорциум по СЭД. Он включил в себя пять рабочих групп, состоящих из клиницистов, ученых и активных членов EDS Community разных стран, занимающихся пересмотром уже имеющейся информации по СЭД, а также разработкой новых направлений в исследованиях. Результатом работы Консорциума явилась Международная классификация СЭД 2017, представленная на Международном симпозиуме, посвященном СЭД в мае 2016 г. (Нью-Йорк) [3]. Она включает в себя 13 типов СЭД (табл. 1).

Классический тип СЭД представляет собой наследственное расстройство развития соединительной ткани, которое характеризуется повышенной растяжимостью кожи, плохим заживлением ран и гипермобильностью суставов. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Часто-

та встречаемости составляет 2-5:100 000 человек.

Сокращение количества коллагена V составляет центральное звено патогенеза классического типа СЭД. Коллаген V является фибриллярным коллагеном, находится в небольшом количестве во многих тканях организма и представляет собой минорный компонент тканей, содержащих коллаген I и II типов (кожа, роговица, кости, хрящи, межпозвоночные диски, плацента). Он выполняет регуляторную функцию в фибрилlogenезе (соединяется с коллагеном I при построении коллагеновых фибрилл) [5].

Более 90% пациентов с классическим типом СЭД (кСЭД) имеют гетерозиготную мутацию в одном из генов, кодирующих коллаген V (а именно в генах COL5A1 и COL5A2, кодирующих $\alpha 1$ -цепь коллагена V и $\alpha 2$ -цепь коллагена V соответственно). В редких случаях кСЭД-фенотипом могут ассоциироваться специфические мутации в генах, кодирующих коллаген I (COL1A1)[4].

Клинические проявления кСЭД и степень их выраженности у пациента могут варьировать в каждом индивидуальном случае, и постановка правильного диагноза может вызывать трудности у врача-клинициста первичного звена. В 2016 году в Нью-Йорке на Международном симпозиуме, посвященном СЭД, были пересмотрены диагностические критерии заболевания, которые

Таблица 1 – Международная классификация синдрома Элерса-Данло, 2017 г. [4]

Тип СЭД	Тип наследования	Ген, мутация которого обуславливает заболевание	Протеин, дефект которого вызван генной мутацией
1. Классический	Аутосомно-доминантный	COL5A1, COL5A2, COL1A1 (редко)	$\alpha 1$ -цепь коллагена V, $\alpha 2$ -цепь коллагена V, про- $\alpha 1$ -цепь коллагена I
2. Тип, подобный классическому	Аутосомно-рецессивный	TNXB	Тенасцин XB
3. Сердечно-клапанный	Аутосомно-рецессивный	COL1A2	Про- $\alpha 2$ -цепь коллагена I
4. Сосудистый	Аутосомно-доминантный	COL3A1, COL1A1 (редко)	$\alpha 1$ -цепь коллагена III, $\alpha 1$ -цепь коллагена I
5. Гипермобильный	Аутосомно-доминантный	Неизвестен	Неизвестен
6. Артрохалазия	Аутосомно-доминантный	COL1A1, COL1A2	$\alpha 1$ -цепь коллагена I, $\alpha 2$ -цепь коллагена I
7. Дерматоспараксис	Аутосомно-рецессивный	ADAMTS2	ADAMTS-2 (основная проколлаген I N-протеиназа)
8. Кифосколиотический	Аутосомно-рецессивный	PLOD1, FKBP14	Лизил гидроксилаза I, Пептидил-пролил цис-транс изомераза FKBP22
9. Синдром хрупкой роговицы	Аутосомно-рецессивный	ZNF469, PRDM5	Цинковые пальцы ZNF469, Фактор транскрипции PRDM5
10. Спондило-диспластический	Аутосомно-рецессивный	B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13	Галактозилтрансфераза I, Галактозилтрансфераза II, ZIP13
11. Мускуло-контрактурный	Аутосомно-рецессивный	CHST14, DSE	Карбогидрат сульфотрансфераза D4ST1, Дерматан сульфат эпимераза
12. Миопатический	Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный	COL12A1	$\alpha 1$ -цепь коллагена XII
13. Периодонтальный	Аутосомно-доминантный	C1R и C1S	Субъединицы C1r и C1s компонента C1 системы комплемента (классический путь)

включают два главных и девять дополнительных клинических признаков (табл. 2).

Кроме того, возможные проявления кСЭД могут затрагивать сердечно-сосудистую систему (аневризмы сосудов, хрупкость сосудов, пролапс митрального клапана), пищеварительную систему (гастроэзофагеальный рефлюкс, хронический запор, анальный пролапс), полость рта (фиброзный периодонтит, аномальная форма пульпы, петрификация пульпы, гипоплазия уздечки языка и нижней губы), глаза (истончение роговицы, птоз), нервную систему (мышечная гипотония, быстрая утомляемость, задержка моторного развития), репродуктивную систему (преждевре-

менный разрыв плодного пузыря, цервикальная недостаточность во время беременности).

Для постановки клинического диагноза кСЭД необходимо наличие двух больших диагностических критериев либо одного большого и трех из девяти малых диагностических критериев [5]. Для верификации диагноза (в т.ч. и для дифференцировки от других типов СЭД, имитирующих классический) рекомендовано молекулярно-генетическое тестирование: направленное ресеквенирование панели генов, содержащей COL5A1, COL5A2, COL1A1 и COL1A2, а также некоторые дополнительные методы [4].

Специфические методы лечения СЭД не

Таблица 2 – Диагностические критерии классического типа синдрома Элерса-Данло

Главные критерии (клинические признаки заболевания, имеющие наиболее высокую специфичность)	Дополнительные критерии (клинические признаки заболевания, имеющие относительно невысокую специфичность и играющие второстепенную роль при постановке диагноза)
<p>1. Повышенная растяжимость кожи (симптом определяется путем оттягивания кожи в разных участках и считается положительным, если длина складки превышает 1,5 см на дистальной части предплечья и тыльной стороне кисти, 3 см в области шеи, локтя и колена) и широкие атрофические рубцы (выраженность симптома может варьировать у разных пациентов).</p> <p>2. Генерализованная гипермобильность суставов (5 или > 5 по шкале Beighton, у пожилых пациентов также применяется опросник 5 PQ).</p>	<p>1. Склонность к появлению гематом (в т.ч. в нетипичных областях).</p> <p>2. Мягкая, тестоватая кожа (определяется путем пальпации).</p> <p>3. Повышенная хрупкость (ранимость) кожи.</p> <p>4. Моллюскоподобные псевдоопухоли (чаще обнаруживаются в зонах рубцов, на локтях);</p> <p>5. Подкожные жировые кальцификаты (твердые на ощупь, подвижные, могут быть определены рентгенологически).</p> <p>6. Грыжа (в т.ч. в анамнезе).</p> <p>7. Эпикантальные складки (более ярко выражены в детском возрасте).</p> <p>8. Осложнения, связанные с гипермобильностью суставов (растяжение связок, вывих/подвывих, болезненность, гибкое плоскостопие).</p> <p>9. Семейный анамнез (наличие заболевания у родственника первой линии, отвечающего клиническим критериям).</p>

разработаны, ведение пациентов представляет собой междисциплинарный подход с подключением различных специалистов в зависимости от этапа жизни пациента (трудоустройство, планирование семьи) и преобладающих симптомов заболевания. Пациентам с классическим типом СЭД рекомендовано избегать травм и занятий контактными видами спорта, при необходимости хирургического вмешательства следует учитывать хрупкость тканей, повышенный риск образования гематом и возникновения широких атрофических рубцов, и принимать дополнительные меры по их предотвращению. Для детей с мышечной гипотонией и задержкой моторного развития может быть рекомендована ЛФК с низкими и средними нагрузками, плавание.

Заключение

Синдром Элерса-Данло – редкое наследственное заболевание, проявления которого могут затрагивать несколько органов и систем. Благодаря достижениям молекулярной биологии и медицинской генетики была предложена новая

международная классификация, что позволило разработать главные и второстепенные диагностические критерии каждого из 13 типов заболевания. В данном контексте особенно важное значение приобретает тщательное медицинское обследование пациента, что необходимо для своевременной постановки диагноза, повышения качества жизни и трудоспособности пациента.

Литература

1. De Paepe, A. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces / A. De Paepe, F. Malfait // Clin. Genet. – 2010 Jul. – Vol. 82, N 1. – P. 1–11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x (2012).
2. Parapia, L. A. Ehlers-Danlos syndrome-a historical review / L. A. Parapia, C. Jackson // Br. J. Haematol. – 2008 Apr. – Vol. 141, N 1. – P. 32–35.
3. The international consortium on the Ehlers-Danlos syndromes / L. Bloom [et al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2017 Mar. – Vol. 175, N 1. – P. 5–7.
4. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes / F. Malfait [et al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2017 Mar. – Vol. 175, N 1. – P. 8–26.
5. Ehlers-Danlos syndrome, classical type / J. M. Bowen [et al.] // Am. J. Med. Genet. Part. C. Semin. Med. Genet. – 2017 Mar. – Vol. 175, N 1. – P. 27–39.

Поступила 26.10.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 2012 Jul;82(1):1-11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x
2. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome-a historical review. *Br J Haematol.* 2008 Apr;141(1):32-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.06994.x
3. Bloom L, Byers P, Francomano C, Tinkle B, Malfait F. The international consortium on the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):5-7. doi: 10.1002/ajmg.c.31547
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
5. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavalley ME, Malfait F, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):27-39. doi: 10.1002/ajmg.c.31548

Submitted 26.10.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Морозова О.В. – клинический ординатор кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Information about authors:

Adaskevich U.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Marozava A.U. – resident of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru – Адаскевич Владимир Петрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru – Uladzimir P. Adaskevich.